

BEST AVAILABLE COPY

⑬ 日本国特許庁(JP)

⑭ 特許出願公開

⑯ 公開特許公報(A)

昭62-161797

① Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

② 公開 昭和62年(1987)7月17日

C 07 H 19/19
A 61 K 31/70ADU
AEA7306-4C
7252-4C
7252-4C

審査請求 未請求 発明の数 2 (全11頁)

⑥ 発明の名称 2'-フルオロ-アラビノフラノシルプリンスクレオシド

⑦ 特 願 昭61-245654

⑧ 出 願 昭61(1986)10月17日

優先権主張 ⑨ 1985年10月18日 ⑩ 米国(US) ⑪ 789072

⑫ 発 明 者 キヨウイチ エイ.ワ アメリカ合衆国, 10573 ニュー ヨーク, ライブルツ
タナベ ク, ウイルトン ロード 28番地⑬ 出 願 人 スローン-ケツタリン アメリカ合衆国, 10021 ニュー ヨーク, ニュー ヨー
グ インステイテュー ク, ヨーク アヴェニュー 1275番地
ト フォー キヤンサ
ー リサーチ⑭ 代 理 人 弁理士 佐田 守雄
最終頁に続く

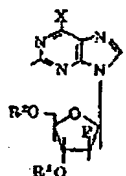
明 細 書

1. 発明の名称

2'-フルオロ-アラビノフラノシル
プリンスクレオシド

2. 特許請求の範囲

1. 下記の式で示されるプリンスクレオシド



式中、XおよびYは水素、ハロゲン、OR³、
SR⁴、NR⁵R⁶またはNHアシル基であつて(但
しXとYは互に向いても相違してもよい)、
R³およびR⁴は水素、炭素数1~7の低級アル
キル基、アラルキル基またはアシル基であり
(但しR³とR⁴は互に向いても相違してもよ
い)、NHアシル基はアルカロイル基またはア
ロイルアミドである。R⁵およびR⁶は水素、ア

シル基またはアロイル基である(但し、R⁵と
R⁶は互に向いても相違してもよい)。

2. 9-(β'-O-アセチル-β'-D-ペン
シル-β'-デオキシ-2'-フルオロ-β'-
D-アラビノフラノシル)-6-ベンザ
イドプリン

9-(β'-O-アセチル-β'-D-ペン
シル-β'-デオキシ-2'-フルオロ-β'-
D-アラビノフラノシル)-6-アセタ
イドプリン

9-(β'-O-アセチル-β'-D-ペン
シル-β'-デオキシ-2'-フルオロ-β'-
D-アラビノフラノシル)-6-アセタ
イド-2-クロロプリン

9-(β'-O-アセチル-β'-D-ペン
シル-β'-デオキシ-2'-フルオロ-β'-
D-アラビノフラノシル)-6-ベンザ
イド-2-クロロプリン

9-(β'-O-アセチル-β'-D-ペン
シル-β'-デオキシ-2'-フルオロ-β'-

特開昭62-161797(2)

D-アラビノフラノシル)-6-アセタミ
ド-2-プロモプリン
9-(2'-O-アセチル-5'-O-ベンゾ
イル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-
D-アラビノフラノシル)-6-ベンザミ
ド-2-プロモプリン

の群から選択される特許請求の範囲1のヌク
レオシド。

3. 9-(2'-O-アセチル-5'-O-ベンゾ
イル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-
D-アラビノフラノシル)-2-アセタミ
ドプリン
9-(2'-O-アセチル-5'-O-ベンゾ
イル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-
D-アラビノフラノシル)-2-アセタミ
ド-6-クロロプリン
9-(2'-O-アセチル-5'-O-ベンゾ
イル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-
D-アラビノフラノシル)-2-アセタミ
ド-6-プロモプリン

9-(2'-O-アセチル-5'-O-ベンゾ
イル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-
D-アラビノフラノシル)-6-プロモプ
リン

9-(2'-O-アセチル-5'-O-ベンゾ
イル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-
D-アラビノフラノシル)-2-メトキシ
-6-デオプリン

の群から選択される特許請求の範囲1のヌク
レオシド。

4. 9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-
D-アラビノフラノシル)-2-アミノ-
6-デオプリン
9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-
D-アラビノフラノシル)-2,6-シア
ミノプリン
9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-
D-アラビノフラノシル)-2-アミノプ
リン
9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-
D-アラビノフラノシル)-2-メチルチ

9-(2'-O-アセチル-5'-O-ベンゾ
イル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-
D-アラビノフラノシル)-2-アセタミ
ド-6-デオプリン

9-(2'-O-アセチル-5'-O-ベンゾ
イル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-
D-アラビノフラノシル)-2-ベンザミ
ドプリン

9-(2'-O-アセチル-5'-O-ベンゾ
イル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-
D-アラビノフラノシル)-2-ベンザミ
ド-6-クロロプリン

9-(2'-アセチル-5'-O-ベンゾイル
-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-
アラビノフラノシル)-2-ベンザミド-
6-デオプリン

9-(2'-O-アセチル-5'-O-ベンゾ
イル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-
D-アラビノフラノシル)-6-クロロプ
リン

D-アラビノフラノシル) グアニン

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-
D-アラビノフラノシル)-6-デオプリ
ン

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-
D-アラビノフラノシル)-6-メトキシ
プリン

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-
D-アラビノフラノシル)-2-メトキシ
-6-デオプリン

の群から選択される特許請求の範囲1のヌク
レオシド。

5. 9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-
D-アラビノフラノシル)-ヒポキサンチ
ン
9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-
D-アラビノフラノシル)-2-クロロヒ
ポキサンチン
9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-
D-アラビノフラノシル)-2-メチルチ

特開昭62-161797(3)

オビボキサンテン

の群から選択される特許請求の範囲1のヌクレオシド。

6. 9-(β-デオキシ-β-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-アミノ-6-メチルチオプリン
 9-(β-デオキシ-β-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-6-メチルチオプリン
 9-(β-デオキシ-β-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-メトキシプリン
 9-(β-デオキシ-β-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)プリン
 9-(β-デオキシ-β-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-アミノプリン
 9-(β-デオキシ-β-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-メトキシプリン

我々の研究室から報告された〔ライト等、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、第24巻 2632頁(1969年)〕。その合成はD-キシロースからの2-デオキシ-2-フルオロ-D-アラビノフラノース誘導体の多段階調製から成り、2-フルオロ糖は酸合法によつて2,6-ジクロロプリンと縮合され、次いでプリンをアデニンへ多段階変換する。

次いで1-(β-デオキシ-β-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)シトシン(PAO)は、適当な相ヘライドとシトシンをシリル化法によつて縮合することによつて我々の研究室で合成された。そして、PAOはその抗腫瘍性について評価された〔ウィルソン等、ジャーナル・オブ・メディカル・ケミストリー、第13巻、369頁(1970年)〕。PAOは組織培養でL-1210マウス白血病細胞に対して、1-(β-D-アラビノフラノシル)シトシン(ara-C)や1-(β-D-アラビノフラノシル)-5-フルオロシトシン(ara-FC)に匹敵する生育

の群から選択された特許請求の範囲1のヌクレオシド。

7. 特許請求の範囲1で定義される式のヌクレオシドまたは医薬上容認される塩体に結合された医薬上容認される前記ヌクレオシドの塩付加塩からなる医薬組成物。

3. 発明の詳細な説明

背 景

この発明はβ-デオキシ-β-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル部分をもち、抗増殖作用時にライシヌマニエ・トロピカに対して有効性のある新規なプリンヌクレオシドに関する。

ここに記載の発明はアメリカ合衆国健康福祉局からの助成金の下での研究中になされたものである。

9-(β-デオキシ-β-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)アデニンの合成については、抗腫瘍性で抗ウイルス性の天然に存在するヌクレオシドの9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン(ara-A)のアナログとして、

阻害効果を持つていた。

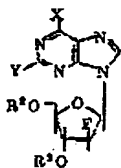
我々はその後D-グルコースから2-フルオロ-アラビノースを調製する効果的な方法を開発し〔ライヒマン等、カーボハイドレート・リサーチ、第42巻、233頁(1975年)〕、抗ウイルスあるいは抗腫瘍剤として多くの5位-置換ウラシルやシトシンを調製した〔ロベス等、アメリカ特許4,171,429(1979年)〕。β-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル部分を含む多くのピリミジンヌクレオシドは、強い抗ヘルペスウイルス活性を示し〔フォックス等「ヘルペスウイルス 臨床的、薬学的基礎的展望」シオタ等編エクセプタ・メディカ・アムステルダム、1983年135頁〕、そしてあるものはよい抗腫瘍活性を示した〔バーチエナル等、キャンサー・リサーチ、第42巻 2598頁(1982年)〕。β-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル部分をもつプリンヌクレオシドは、我々の研究室で合成された〔ライト等、既出〕以外は全く報告されておらず、またアデニンヌクレオ

特開昭62-161797(4)

シドの生物活性も全く報告されていない。

実 例

本発明のヌクレオシドは次のような式Iで示される。

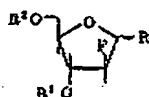


ここでXおよびYは水素、OR³（ケトまたはエノール）、SR⁴、NR⁵R⁶、NHアシルまたは塩基が炭素のようなヘロゲンであり（XとYは同じでも異なつてもよい）、R¹およびR²は水素か、メチル、エチル、プロピルのような炭素数1〜7の低級アルキル基か、ベンジル、ベンズヒドリル、p-メトキシベンジルのようなアラルキル基か、フェニル、p-クロロフェニル、トルイル、p-メトキシフェニル、ナフタルのようなアリル基である（R¹とR²は同じでも異なる

さらにアルキル、アルコキシ、ヘロまたはエトロ部分で置換されてよい。R³はアダマンチル基でもよい。

明 細 を 説 明

本発明において用いし出発原料は次のような一般式IIで示すことができる。

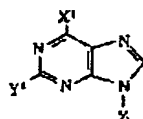


R¹とR²は先に定義されたものである。

Rは炭素、炭素またはアセトキシである。

式IIの化合物の合成は後々によつて報告された（ライヒマン等、既出）。

式IIの出発原料は一般式IIの置換化合物と反応せしめられる。



つてもよい）。

NHアシルはアルカノイル基かアロイルアミドでもよい。「アルカノイル」はアルキルが直鎖または分枝した鎖で、炭素数1〜20の飽和または不飽和炭化水素基であるアルキルカルボニル基を包含する。

R¹およびR²は水素またはアシル基で（R¹とR²は同じでも異なるつてもよい）、アシル基はアロイル、アセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリル、イソブチリル、三級ブチリル、パレリル、ピペロイル、カプロイル、カプリル、ラウリル、ミリスチル、パルミチル、ステアリル、アラキジル、スタイリジル、パルミトオレイル、オレイル、リノレニル、アラキドニルのような炭素数1〜20のアルカノイル基でもよい。R¹およびR²はまたベンゾイル、ナフトイルのようなアロイル基でもよく、その芳香基はp-トリイル、p-アニソイル、p-クロロベンゾイル、p-ニトロベンゾイル、または2,4-ジニトロベンゾイルといつたように、

ここでX¹およびY¹は水素、OR³（ケトまたはエノール）、SR⁴、NR⁵R⁶、塩基が炭素のようなヘロゲンあるいはシリル化されたN-アシル基である（X¹とY¹は同じでも異なるつてもよい）。

R¹およびR²は水素か、トリ置換したシリル基か、メチル、エチル、プロピルのような炭素数1〜7の低級アルキル基か、ベンジル、ベンズヒドリル、p-メトキシベンジルのようなアラルキル基か、フェニル、p-クロロフェニル、トルイル、p-メトキシフェニル、ナフタルのようなアリル基である（R¹とR²は同じでも異なるつてもよい）。

シリル化されたN-アリル基はアルカノイル基または解離可能なアミドプロトンがトリ置換シリル基で置換されたアロイルアミドである。

トリ置換シリル基はトリメチル、トリエチル、トリプロピル、トリイソプロピル、トリブチル、三級ブチルジメチル、テトラメチレン-イソプロピル、テトラメチレン-三級ブチル、トリベンジルまたはフェニルジメチルを冠する各シリ

特開昭62-161797(5)

ル基である。

Zは水素、トリ置換シリルまたはクロロ水素、プロモ水素、アセトキシ水素のような重金属誘導体である。

この反応はハロゲン化された炭化水素（例えば塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなど）、芳香族炭化水素（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、酢酸エチル、アセトニトリルのようなカルボン酸誘導体またはN,N-ジメチルホルムアミドのような適当な溶媒中で、触媒剤（例えばドライエイトやセルキュラーシープ）を使用または使用することなく、25℃～200℃の温度範囲で1時間から10日間行われる。

式Iの反応物対式IIの反応物のモル比は1:1.0でよく、望ましくは1:3である。

反応終了後、混合物をろ過し、ろ液を減圧蒸留した。重金属の誘導体を使つたときは、残渣をハロゲン化した炭化水素で洗（好ましくはクロロホルム）に再溶解し、溶液を80%クロ化

カリ溶液で次に水で洗つた後、硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウムあるいは塩化カルシウム上で乾燥し、次いで減圧下で蒸留乾燥した。

3', 5'-ジ-0-アシルスクレオンド(式1)は、望ましくはエタノールまたはメタノールであるアルカノールなどの溶媒から、あるいは望ましくはエタノール-ジニチルエーテルであるアルカノール-ジアルキルエーテルまたは石油エーテルなどの溶媒系から直接結晶化することによつて、あるいは溶出液としていろいろな溶媒系を使用して、望ましくはクロロホルム-メタノール(40:1 v/v)を使つてシリカゲルカラムでのクロマトグラフィーによつて純粋な状態で得ることができる。

R¹とR²が水素である式1の遊離のスクレオンドは、3', 5'-ジ-0-アシル中間体をアルカノール中のアルカリ金属アルコキシドで、好ましくはメタノール中の0.01から0.1 Mのナトリウムメトキシドで酸化するか、もしXがSH、SRあるいはハロゲンでなければ、3', 5'-が保

護されたスクレオンドをアミン-アルカノール溶液で、好ましくは10%～30%のメタノール性アミンエーにより-10℃～100℃の間で、好ましくは10℃～30℃の間で5分間から8日間処理することによつて得ることができる。

Xがハロゲン(OHまたはBr)で、R¹とR²が水素である式1の遊離のスクレオンドは、対応する3', 5'-ジ-0-アルカノイル中間体(XがOHかBrで、R¹とR²が同じか異なるアセチル、プロピオニル、ブチリルのような低級アルカノイル基である式1)を、水またはアルカノイル中の酸、好ましくはメタノール中5～15%の塩酸で処理することによつて調製される。

XがSHである式1の6-テオブリンスクレオンドは、XがOHである式1の3', 5'-ジ-0-アシルスクレオンドを五硫化磷(P₂S₅)またはロウソン試薬(2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジシア-2,4-ジフオスフィタン-2,4-ジスルヒド)のジオキ

サン溶液またはピリジン溶液中で、10分ないし24時間環流温度でチア化(thiation)することによつて得られる。チア化剤に対するモル比は1:0.5から1:1である。遊離の6-テオブリンスクレオンドは前記のようにして酸化で得られる。6-テオブリンスクレオンドも対応する6-ヘロブリンスクレオンドをチオウレアで処理することによつて対応するチクロニウム塩を形成させ次いで酸で加水分解することによつて得られる。式1の3-テオブリンスクレオンド(YはSH)は対応する2-ヘロブリンスクレオンドをチオウレアで処理し、次いで中間体性のチクロニウム塩を酸で加水分解することによつて得られる。

XがSRである6-アルキルメルカプト-または6-アラキルメルカプトブリンスクレオンドは、遊離の6-テオブリンスクレオンド(式1でX=SH, R¹=R²=H)を、アルカリ金属水酸化物または炭酸塩またはアルカリ金属アルコキシドの存在下、好ましくは水中1.0から

特開昭62-161797(6)

1.3 当量の水酸化ナトリウムまたはメタノール中1.0から1.2当量のソジウムメトキシドの存在下で、水またはアルカノールに溶かしたアルキルハライドまたはアラルキルハライドまたはジアルキル硫酸で処理することによって得られる。アルキルハライドはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、ペンチルのような炭素数1~5の低級アルキルの臭化物又は炭化物である。アラルキルハライドはベンジル、p-クロロベンジル、p-メチルベンジル、p-エトキシベンジル、O-エトキシベンジルのようなものの臭化物または炭化物である。

6-アミノ置換スクレオシド(式1、 $R^1, R^2 = H$ 、 $X = NR^3R^4$ で、 R^3 と R^4 は互に同じか異なるH、アルキル基、アラルキル基またはアシル基である)もまた、6-チオスクレオシド(式1、 $X = SH$ 、 $R^1, R^2 = H$)、6-アルキル-またはアラルキルメルカプトチオスクレオシド(式1、 $X = SR$ 、 $R^1, R^2 = H$)、6-ヘオスクレオシド(式1、 $X = O$ または Br 、 $R^1, R^2 = H$)あるいは

はその3', 5'-ジ-O-及びそのアナログ(式1、 $X = SH$ 、 SR 、 O または Br で、 R^1 と R^2 は同じか異なるアルキノイル基またはアシル基)を、水またはアルカノール(好ましくはメタノール)中で対応するアミン(アンモニアを含む)と0℃~160℃の温度で1~5気圧の圧力範囲の下で処理することによって得られる。

6-ヒドロキシ置換スクレオシド(式1で X がOH)は、6-アミノ、6-チオあるいは6-置換チオスクレオシド(式1、 $X = NR^3R^4$ 、 SH または SR)を酸加水分解するか、6-ヘオスクレオシド(式1、 $X = O$ または Br)を塩基加水分解することによって調製される。

5'-O-アルカノイルスクレオシド(式1、 $R^1 =$ 炭素数4~20のアルカノイル基、 R^2, X 及び Y は式1で決まっているもの)は、対応する遊離のスクレオシドまたは硫酸塩(もしスクレオシドがアミノ基をもつ場合)を1.1当量のアルカノイルハライドとN、N-ジメチルホルムアミドまたはN、N-ジメチルアセタミド中

で0℃~100℃の範囲、好ましくは室温で1~72時間処理することによって得られる。アルカノイルハライドには、α-酢酸、イソ酢酸、γ-バレリアン酸、イソバレリアン酸、カプロン酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ステイリジン酸、パルミトオレイン酸、オレイン酸、リノレン酸、アラキドン酸のような炭素数4~20の飽和または不飽和脂肪酸の塩化物または臭化物が含まれる。

反応終了後、混合物を減圧で濃縮し、残渣をメタエーテルで、好ましくはジエチルエーテルと共に、次いで1~2Nの重炭酸ソーダ溶液と共に完全にすり碎く。残渣はメタノール、エタノール、プロパノールのような適当なアルカノールや酢酸エチル、プロピオン酸メチルのようなアルカン酸エステルあるいはこれらの溶液混合物から結晶化される。

5'-O-アロイルスクレオシド(式1、 $R^1 =$ ベンゾイル、トルニル、p-クロロベンゾイ

ル、p-エトキシベンゾイル、フェニル、ナフトイルのようなアロイル基、 $R^2 = H$ ； X と Y は式1で規定したもの)および5'-O-アザマントイルスクレオシド(式1、 $R^1 =$ アザマントイル基、 $R^2 = H$ ； X と Y は式1で規定したもの)もまた、同様な方法で対応する遊離のスクレオシドまたはHCl塩(もしスクレオシドがアミノ基をもっている場合)を1.5~4当量の対応する酸ハライドで処理することによって調製される。

遊離のスクレオシド(式1で X および/または Y がアミノ基、モノ置換アミノ基、あるいはジ置換アミノ基)は、有機酸と無機酸の両方と酸付加塩を形成する。好ましくは、酸付加塩は医薬上容認される酸付加物である。非容認性の(医薬品として容認されない)酸付加塩は、この分野でよく知られたイオン交換法によって医薬品として認められる酸付加塩に変換できる。医薬品上認められる酸付加塩の例には塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、グルコ

特開昭62-161797(7)

ン酸などの緩衝加塩が含まれる。

遊離のヌクレオシド(式1)及びその緩衝加塩は、抗寄生虫及び抗ガン活性を示す有用な治療剤である。それらは有機性または無機性の不活性担体材料で腸内または非経口投与に適した医薬用担体と一緒に医薬用調製品の形で用いられる。そのような担体の例は水、セラチン、アラビアゴム、乳糖、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、植物油、ポリアルキレングリコール、ペトロレウムゼリー等がある。その医薬品は固形(例えば錠剤、糖衣錠、カプセルなど)や液剤(溶液、懸濁液、エマルジョンなど)に仕立てられる。調製品は殺菌することができ、また保存期、安定剤、保潔剤、乳化剤、浸透圧をかえるための塩、緩衝液のようなアジュバントを含むことができる。そのような調製品はまた他の治療剤を含むことができる。

以下に示す例は緩定を加えることなしに本発明をさらに説明する。

H, 4.46; F, 3.66; N, 13.13。

同じ方法を用い、出発原料として対応するプリンアナログを使つて以下の化合物も調製される。

9-(3'-O-アセチル-β-ベンゾイル-β-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-N⁶-アセチルアデニン。

9-(3'-O-アセチル-β-O-ベンゾイル-β-デオキシ-β-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-N⁶-ベンゾイル-2-クロモアデニン。

9-(3'-O-アセチル-β-O-ベンゾイル-β-デオキシ-β-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-N⁶-アセチル-3-クロモアデニン。

9-(3'-O-アセチル-β-O-ベンゾイル-β-デオキシ-β-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-N⁶-ベンゾイル-2-プロモアデニン。

9-(3'-O-アセチル-β-O-ベンゾイ

実施例1

3-O-アセチル-ベンゾイル-2-デオキシ-2-フルオロ-D-アラビノフラノシルヌクレオシド(903mg, 2.5mmol)、N⁶-ベンゾイルアデニン(1.48g, 6.2mmol)及びセルキュラーシーブ(4A, 3g)の混合物を塩化メチレン25ml中で強力に攪拌しながら3日間遊離する。遊離に冷やした後、混合物をセライトパッドで濾過する。2つの主要な産物を含む濾液(シリカゲル薄層プレートでR_f=0.06と0.99、塩化メチレン-メタノール9:1系)を減圧蒸留し、残渣を塩化メチレン-メタノール20:1の混液を使つてシリカゲルカラムでクロマトグラフィーを行ない、9-(3'-O-アセチル-β-O-ベンゾイル-β-デオキシ-β-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-N⁶-ベンゾイルアデニン(440mg, 34%)を最初度の低い画分から溶状で得る。

C₂₆H₂₂FN₅O₆の計算値: C, 60.12; H, 4.24; F, 3.66; N, 13.49。分析値: C, 58.23;

ル-β-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-N⁶-アセチル-2-プロモアデニン。

実施例2

2-アセタミド-6-クロロブリンの水銀塩(8.8g, 20mmol)【アクトンおよびイワモト、シンセティック・プロセス・オブ・ニユーフレイック・アンド・ケミストリー、第1巻 26頁(1968年)】とセライト(40g)をキシレン(400ml)に混ぜ、キシレンを200ml以下にまで濃縮させる。懸濁液を室温にまで冷却し、それに3-O-アセチル-3-O-ベンゾイル-2-デオキシ-2-フルオロ-D-アラビノフラノシルプロシド(7.2g, 20mmol)のキシレン溶液(80ml)を加える。混合物を攪拌しながら回流温度で15時間加熱した後、熱を除去する。濾液を減圧蒸留し、残渣をクロロホルム(200ml)に溶解する。残渣を30%ヨウ化カリ溶液(80ml×2)、水(100ml×2)で順次洗い、脱水し、蒸発させた後、残渣をシリカゲルカラムでクロロホル

特開昭62-161797(8)

ム-メタノール 30:1 を溶出液としてクロマトグラフィーにて分離する。主要なスクレオシド成分を減圧蒸留し、残渣を 2 回エタノールから結晶化して 9-(3'-O-アセチル-β-O-ベンゾイル-β-D-デオキシ-β-D-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-アセタミド-6-クロロブリン (1.68 g, 1.7%) を得た。融点 154~156°C。

$C_{27}H_{35}O_{12}FN_2$ の計算値: C, 51.27; H, 3.87; O, 12.2; F, 2.87; N, 14.24。分析値: C, 51.12; H, 4.15; O, 12.38; F, 2.87; N, 14.67。

同様の方法で出発原料として対応するブリンアナログの水型塩を用いて以下の化合物も調製される。

9-(3'-O-アセチル-β-O-ベンゾイル-β-D-デオキシ-β-D-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-アセタミドブリン。

9-(3'-アセチル-β-O-ベンゾイル-

から結晶化し 9-(3'-O-アセチル-β-O-ベンゾイル-β-D-デオキシ-β-D-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-アセタミド-6-デオブリン (2.50 mg) を得た。融点 136~138°C。

$C_{27}H_{35}FN_2O_8S$ の計算値: C, 51.53; H, 4.09; F, 3.89; N, 14.13; S, 6.54。分析値: C, 51.34; H, 4.31; F, 3.97; N, 14.94; S, 6.55。

同様の方法で出発原料として対応する 6-クロブリンスクレオシドを用いて以下の 6-デオブリンスクレオシドが調製される。

9-(3'-O-アセチル-β-O-ベンゾイル-β-D-デオキシ-β-D-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-6-デオブリン。

9-(3'-O-アセチル-β-O-ベンゾイル-β-D-デオキシ-β-D-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-メトキシ-6-デオブリン。

9-(3'-O-アセタミド-β-O-ベンゾ

3'-デオキシ-β-D-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-アセタミド-6-ブromoブリン。

9-(3'-O-アセチル-β-O-ベンゾイル-β-D-デオキシ-β-D-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-6-クロロブリン。

9-(3'-O-アセチル-β-O-ベンゾイル-β-D-デオキシ-β-D-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-6-ブromoブリン。

実施例 3

9-(3'-O-アセチル-β-O-ベンゾイル-β-D-デオキシ-β-D-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-アセタミド-6-クロブリン (1.5 g, 2.05 mmol) とチオ尿酸 (1.5 g, 2.0 mmol) をエタノール中で 1.5 時間還流加熱する。冷却後、混合物を濾過し、濾液を減圧蒸留した後、残渣をシリカゲルカラムで溶出液としてクロロホルム-メタノール 30:1 を用いて分離する。主要なスクレオシド含有成分を集めて減圧蒸留し、残渣をエタノール

イル-β-D-デオキシ-β-D-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-ベンズアミド-6-デオブリン。

実施例 4

9-(3'-O-アセチル-β-O-ベンゾイル-β-D-デオキシ-β-D-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-アセタミド-6-デオブリン (1.90 mg, 0.39 mmol) を、1 M メタノール性ナトリウムメトキシド (0.5 ml) に溶解し、3 時間還流温度で加熱する。室温に冷やした後、混合物を酢酸エタノール 50 (H⁺型) で中和し、濾過し、濾液を減圧蒸留する。エタノールで残渣を粉末化すると、9-(3'-デオキシ-β-D-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-アミノ-6-デオブリン (74 mg) が無色結晶として得られる。融点 244~245°C (分解)。

$C_{26}H_{33}FN_2O_8S$ の計算値: C, 52.87; H, 3.99; F, 5.91; N, 22.26; S, 10.63。分析値: C, 52.75; H, 4.07; F, 6.14; N, 23.16; S,

特開昭62-161797(9)

10.41。

同様な方法で出発原料として対応する保護されたヌクレオシドを使って次のヌクレオシドが調製される。

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2,4-ジアミノプリン。

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-アミノプリン。

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-プアニン。

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-6-チオプリン。

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-6-メトキシプリン。

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-メトキシ-6-チオプリン。

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-クロロヒポキサンテン。

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-メトキシヒポキサンテン。

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-メチルチオヒポキサンテン。

実施例6

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-6-チオプリン(136mg、0.48mmol)とヨウ化メチル(141mg、1.0mmol)を0.2N水酸化ナトリウム(25ml)中、室温で2時間攪拌する。混合物を減圧濃縮した後、残渣をアセトン2mlですりつぶす。9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-6-メチルチオプリンが、エタノールからアセトン不溶部分を再結晶することによって純粋の状態を得られる(67mg)。

実施例5

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)アデニン(140mg、0.52mmol)を50%酢酸水溶液(8ml)に溶かした溶液に、18時間毎に4回に分けて重碳酸ソーダ(100mg)を加え、反応をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで追跡する(展開溶媒：酢酸エチル-イソプロパノール-水13:4:1)。出発原料が全て消費された後、混合物をダウエジクス50(H⁺型)のカラム(5×0.5cm)に通過させる。カラムを水で流す。主要なヌクレオシド含有画分を集め、凍結乾燥して9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)ヒポキサンテン(9.6mg)を黄色の細毛状固体として得る。

C₁₀H₁₁FN₄O₅・H₂Oの計算値：O, 41.67; H, 4.51; F, 6.60; N, 19.44。分析値：O, 41.84; H, 4.22; F, 6.76; N, 19.81。

同じ方法に従い、相当するアデニンヌクレオシドを用いて以下の化合物も調製される。

融点152~153℃。

C₁₁H₁₂FN₄O₅Sの計算値：O, 44.00; H, 4.33; F, 6.32; N, 18.67; S, 10.67。分析値：O, 43.64; H, 4.40; F, 6.62; N, 18.52; S, 10.60。

同じ方法で相當する6-チオプリンヌクレオシドを使って以下の6-メチルチオ誘導体も調製される。

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-アミノ-6-メチルチオプリン。

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-メトキシ-6-メチルチオプリン。

実施例7

9-(3'-O-アセチル-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-アセチル-6-クロプリン(600mg、1.22mmol)、2-メルカプトエタノール(0.6ml)及び0.375Mナト

特開昭62-161797 (10)

リウムメトキサイドの混合物をメタノール(10 ml)中で15時間ゆるやかに還流する。混合物を0℃に冷却し、結晶性の沈下を戸通して集め、水(10 ml)に溶解し、メウエツクス50 (H⁺型)で中和する。戸通して結晶を除いた後、戸液を減圧濃縮し、残渣を水から再結晶して9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)プアニン(73 mg)を得る。融点250~251℃。

C₁₀H₁₁PN₂O₄・5H₂Oの計算値: O, 40.82; H, 4.42; P, 6.46; N, 22.81。分析値: O, 41.04; H, 4.36; P, 6.59; N, 22.71。

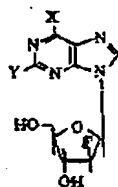
同じような方法で9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)ヒボキサンテンは9-(2'-O-アセチル-β-D-ベンゾイル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-6-チオグアニンから調製される。

実施例8

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-

ゾーマ活性を示す。第1表は代表的なヌクレオシドの抗腫瘍活性を示している。9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)プアニンと9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-6-チオグアニンはその活性がマウスの白血病細胞L-1210とP-815に対しては中程度であるがヒトの腫瘍細胞株であるナマルバやOERF-OENに対して強い阻害活性を示す。

第1表 9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)プリン類の細胞障害性



-アラビノフラノシル)-6-チオブリン(140 mg, 0.49 mmol)とラネーニツクル(100 mg)を水中で2時間還流加熱し、混合物をセライト層に通すことで熱時戸通する。戸液を減圧濃縮し、固形の残渣をメタノールから再結晶して9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)ブリン(66 mg)を得る。融点173~175℃。

C₁₀H₁₁PN₂O₄の計算値: O, 47.24; H, 4.33; P, 7.46; N, 22.05。分析値: O, 47.22; H, 4.33; P, 7.68; N, 22.06。

同じ方法によつて相当する6-チオブリンヌクレオシドを用いて、以下の化合物も作られる。

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-3-アミノブリン。
9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-2-アミノブリン。

生物活性

本発明の化合物は抗腫瘍活性及び抗トリパノ

X	Y	ID ₅₀ (μM)			
		L1210 ^(a)	P-815 ^(a)	ML ^(b)	OERF-OEN ^(b)
OH	H	>30	>30	~30	1.51
OH	NH ₂	2.0	5.4	0.7	<0.10
SH	NH ₂	11.0	4.6	1.3	0.10
SH	H	27.0	10.0	2.0	10.0
NH ₂	H	>30	>30	3.0	0.67

(a) マウス白血病細胞

(b) ヒト細胞

9-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)ヒボキサンテンは0.6 μMの濃度でレイシヌマニア・トロピカの生育を50%阻害するがL-1210細胞に対しては100 μMの濃度で細胞障害性を示さない。

特許出願人 スローン-ケッテリング
インスティテュート フォー
キャンサー リサーチ

代理人 弁護士 月 村 茂 外1名

特開昭62-161797(11)

第1頁の続き

⑥発明者	チュン ケイ. チュ	アメリカ合衆国, 30602 ジョージア, アセンズ, ユニバーシティー オブ ジョージア, スクール オブ ファーマシー内(番地無し)
⑦発明者	ジャック ジェイ. フ オックス	アメリカ合衆国, 10606 ニューヨーク, ホワイト ブレインズ, サウス レキシントン アヴェニュー 424番地

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☒ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.